

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 5 月 6 日 (06.05.2004)

PCT

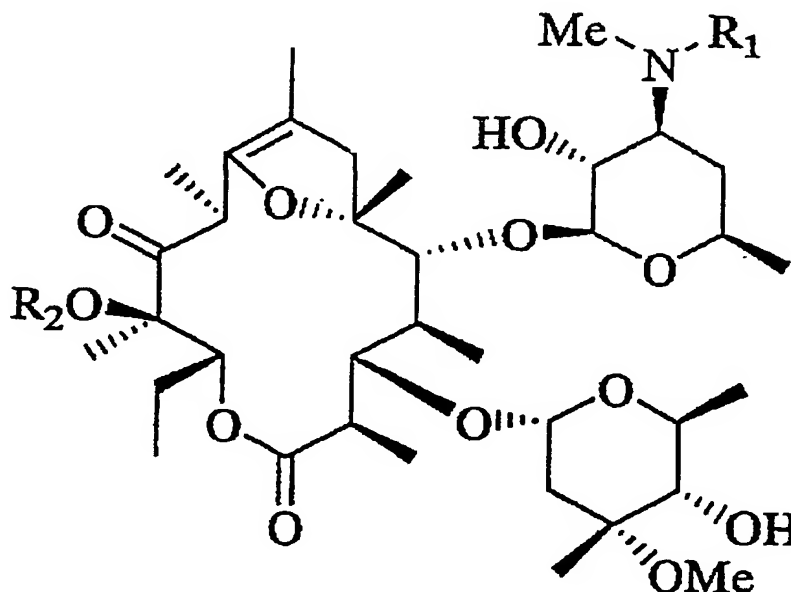
(10) 国際公開番号  
WO 2004/037273 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/7048, (72) 発明者; および  
A61P 1/00, 1/10, C07H 17/08 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 亀井 研志  
(KAMEI, Kenshi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市  
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013627 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka  
(JP). 須藤 宏和 (SUDO, Hirokazu) [JP/JP]; 〒412-8513  
(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 24 日 (24.10.2003) 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株  
(25) 国際出願の言語: 日本語 式会社内 Shizuoka (JP). 尾崎 賢一 (OZAKI, Kenichi)  
(26) 国際公開の言語: 日本語 [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目  
1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 進士  
(30) 優先権データ: 25 Apr 05 修 (CYNISHI, Osamu) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御  
特願 2002-311284 殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会  
2002 年 10 月 25 日 (25.10.2002) JP 社内 Shizuoka (JP). 佐藤 秀樹 (SATO, Hideki) [JP/JP]; 〒  
104-8301 東京都中央区京橋 2 丁目 1 番 9 号 中外製  
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中 薬株式会社内 Tokyo (JP).  
外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI  
KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間 5 丁  
目 5 番 1 号 Tokyo (JP). (74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒  
100-0004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大  
手町ビル 2 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo  
(JP).

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AND/OR PREVENTIVE AGENT FOR DYSCHIEZIA

(54) 発明の名称: 排便機能障害の治療及び／又は予防剤



(57) Abstract: A therapeutic and/or preventive agent for dyschezia which is suitable for persistent administration and contains as an active ingredient either a compound represented by the formula (1): (1) (wherein R<sub>1</sub> represents C<sub>1-6</sub> alkyl and R<sub>2</sub> represents C<sub>1-6</sub> alkyl) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The erythromycin derivative represented by the formula (1) functions to alleviate dyschezia. Unlike laxatives, the compound promotes natural defecation. The compound represented by the formula (1) has lower antibacterial activity than erythromycin and is hence suitable for long-term clinical use. Thus, the drug is safe and highly effective in treatments for and/or prevention of dyschezia.

[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/037273 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

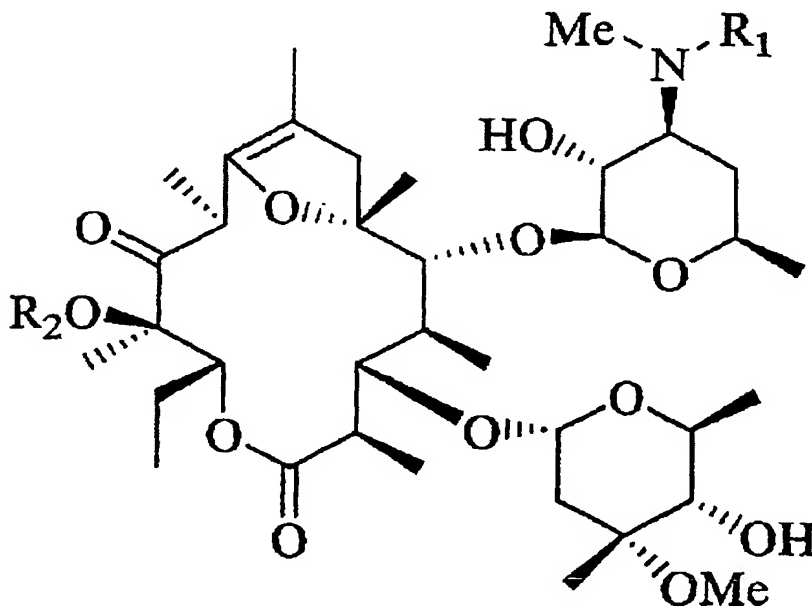
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、持続的な投与に適した、式 (1) :



(式中、 $R_1$ は $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、 $R_2$ は $C_1 - C_6$ アルキル基を示す。)

で表される化合物またはその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤を提供する。上記式 (1) で表されるエリスロマイシン誘導体は排便機能障害の改善作用を有し、また、この排便機能障害の改善作用は、下剤とは異なって、自然な排便の促進である。更に、上記式 (1) で表される化合物は、その抗菌作用がエリスロマイシンよりも弱く、長期の臨床使用にも向いている。従って、本発明により、排便機能障害に対して安全で、優れた治療及び／又は予防効果を示す薬剤が提供される。

## 明 細 書

## 排便機能障害の治療及び／又は予防剤

技術分野

- 5      本発明は、エリスロマイシン誘導体を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤、並びに該治療及び／又は予防剤の有効量を患者に投与することからなる排便機能障害の治療及び／又は予防方法に関する。

背景技術

- 10      排便はヒトが生きていくために必須の生理活動であり、排便機能が障害を受けると便秘の症状を呈し、QOLが著しく低下する。便秘は、排便の回数・量の低下ばかりではなく便の性状・排便の不完全さ・下腹部の飽満感も関連した排便困難な症状の総称である。便秘の原因は多様であり、食物摂取不足や運動不足などに起因するものの他、高齢化およびストレス社会を背景に老齢に伴う便秘、癌治療および手術で使用されるモルヒネ等の鎮痛剤が惹起する便秘、及び機能性便秘
- 15      （過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘、慢性便秘等）が年々増加している。このような便秘に対する治療としては、食事や運動に対する生活指導が行われるとともに、内科的治療として下剤を用いるのが一般的である。しかしながら、下剤による治療では症状が一時的に改善することがあるものの、
- 20      副作用として下痢、腹痛が高頻度に発現するという問題がある。慢性の便秘患者では、投薬を中断すると直ちに症状が悪化するので持続的な服用が期待されるが、下剤は持続的な投薬により薬剤耐性を生じ易く、最終的には薬剤の有効性さえ失われることもある。

- 25      下剤以外の薬剤としては、シサプリドのような消化管運動促進剤も使用されることがある。このような薬剤は、大腸運動を促進することにより便秘を改善することができると考えられている。しかしながら、シサプリドがQT延長作用に伴う突然死が懸念されて市場から撤退したことに代表されるように、このタイプの薬剤では神経作用を含めた副作用が問題になっている。

そのような副作用を回避する一つの考え方として、消化管のみに発現している受容体を介して消化管運動を促進することがある。モチリン受容体は消化管に特異性が高く分布していると考えられている消化管運動ホルモン受容体である。消化管に特異性が高い消化管運動ホルモンとしてはモチリンが知られているが、モチリンはヒトでは上部消化管運動を担う消化管運動ホルモンと考えられており（例えば、Itoh Z. Motilin and clinical application. *Peptides*. 1997 18:593-608）、大腸運動には作用しないことが報告されている（Bradette M, Poitras P, Boivin M. Effect of motilin and erythromycin on the motor activity of the human colon. *J Gastrointest Mot* 1993 5:247-251）。また、近年の研究によりモチリンが大腸のアセチルコリンによる収縮を促進する事実から間接的に大腸運動に関与する可能性が示唆されているが、直接の大腸収縮促進作用はないことが報告されており（Chieppa DM, Mansi G, Rinaldi R, Serio M, Nacci C, Montagnani M, Potenza MA, De Salvia MA, Mitolo CI, Rinaldi M, Altomare DF. Effects of erythromycin on human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. *Eur J Clin Invest*. 2000 30:66-71）、モチリンもしくはモチリンアゴニストにより排便を促進できるかどうかは不明である。また、モチリンアゴニスト作用を有するエリスロマイシンも大腸運動を促進しないことが報告されている（Jameson JS, Rogers J, Misiewicz JJ, Raimundo AH, Henry MM. Oral or intravenous erythromycin has no effect on human distal colonic motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992 6:589-95）。一方、同じエリスロマイシンが便秘を改善することも報告されているが（Sharma SS, Bhargava N, Mathur SC. Effect of oral erythromycin on colonic transit in patients with idiopathic constipation. A pilot study. *Dig Dis Sci*. 1995 40:2446-9）、この便秘改善作用は、間接的な大腸運動促進作用とエリスロマイシンの有する抗菌作用による腸内細菌の変化との相乗効果に由来すると考えられており、抗菌作用のない又は弱いモチリンアゴニストが便秘を改善するかどうかは不明である。また、エリスロマイシンはその抗菌作用のために臨床においては便秘治療薬としての持続的な投薬に適さない薬剤である。さらには、モチリン投与をともなう臨床研究の報告においても

排便に対する促進作用は知られていない (Kamerling IM, van Haarst AD, Burggraaf J, de Kam M, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Exogenous motilin affects postprandial proximal gastric motor function and visceral sensation. *Dig Dis Sci.* 2002 47:1732-6, Kamerling IM, Van Haarst AD, Burggraaf J, Schoemaker HC, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Dose-related effects of motilin on proximal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 16:129-35, Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, Nieuwenhuijs VB, Portincasa P, Depoortere I, van Berge Henegouwen GP, Akkermans LM. Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut.* 1998 42:830-5, 等)。

このような背景から、下剤とは異なるメカニズムにより排便機能を改善、特に老人性便秘、モルヒネ等の鎮痛剤惹起性便秘、及び機能性便秘（過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘、慢性便秘等）を改善する医薬の開発が求められている。下剤は便の性状を大きく変化させ患者に多大の負担を与えかつ持続的な服用が有効ではないと考えられる。また、これらの便秘患者において下剤を含む既存薬が必ずしも期待するQOLの改善等の臨床効果に結びつかないことが報告されている (Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, Choodnovskiy I, Minaker KL. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons. *Am J Med.* 1995 99:513-8, Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg.* 2001 182:11S-18S : 非特許文献9、Thorpe DM. Management of opioid-induced constipation. *Curr Pain Headache Rep.* 2001 5:237-40, Alaradi O, Barkin JS. Irritable bowel syndrome: update on pathogenesis and management. *Med Princ Pract.* 2002 11:2-17) 。このような現状から、便の性状を変化させずに自然な排便を促し、持続的に排便機能を改善する薬剤が求められている。

一方、特開平6-56843号公報や国際公開 WO93/24509号公報には、特定のエリスロマイシン誘導体がモチリンアゴニスト作用を有し、上部消化管運動促進作用を有することが記載されている。また更に、そのうちの化合物

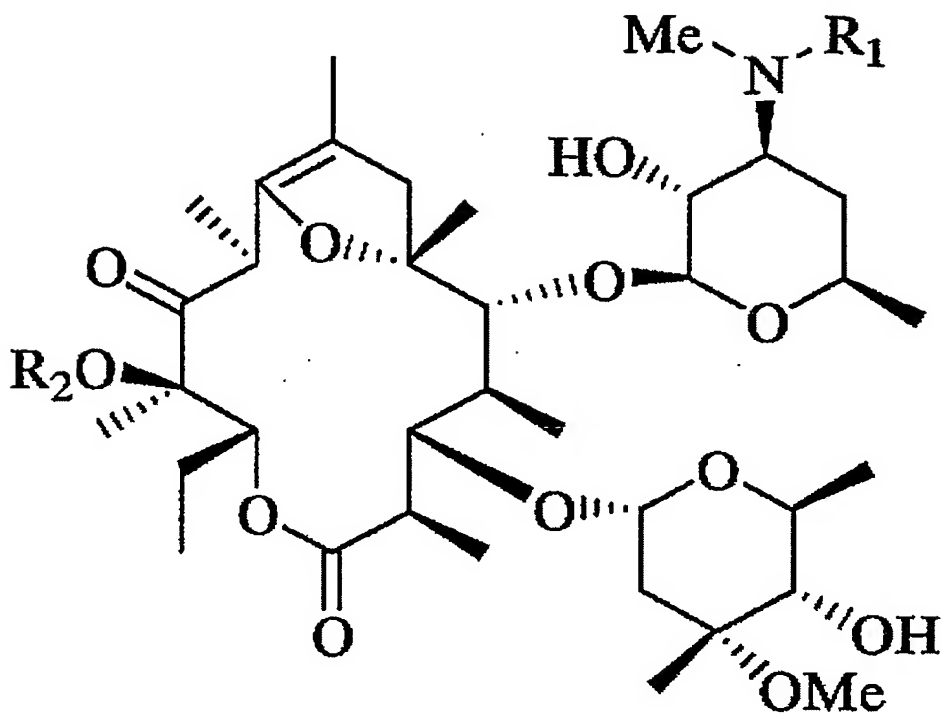
の一つである erythromycin, 8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-O-methyl N-(1-methylethyl)-11-oxo-, (2E)-2-butenedioate

(2:1) 〔開発コード名 GM-611 (中外製薬株式会社)、以下単に「GM-611」と称する〕は、抗菌作用がエリスロマイシンと比較して弱いことが報告されており、長期の臨床使用の可能性が示唆されている (Koga H, Takanashi H, Itoh Z, Omura S. Design, SAR and pharmacology of GM-611, the first acid-stable nonpeptide motilin receptor agonist. *Drugs Future*. 2002 27:255-272)。しかしながら、これら化合物が排便回数の増加、排便量の増加等の排便機能改善作用を有することは知られていない。したがって、上述の如く、持続的な投与に適した、下剤とは異なるメカニズムによる排便機能障害の治療及び／又は予防剤が求められていた。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、特定のエリスロマイシン誘導体が排便機能を改善し、更に持続的な投与にも適しており、排便機能障害の治療及び／又は予防剤として好適であることを見い出した。

すなわち、本発明は、式(1)：



(式中、 $R_1$ は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R_2$ は $C_1-C_6$ アルキル基を示す。)

- 5 で表される化合物又はその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤に関する。

また、本発明は、排便機能障害患者の排便機能障害を治療及び／又は予防する方法であって、該患者に上記の式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤を、該患者の排便機能障害を治療及び／又は予防するのに十分量を投与することを含む方法にも関する。

- 10 本発明の有効成分である上記の式(1)で表される化合物に関し、好ましい態様においては、上記の式(1)で表される化合物は $R_1$ がイソプロピル基である。更に好ましい態様においては、上記の式(1)で表される化合物は $R_2$ がメチル基である。

15 本発明の対象疾患である排便機能障害に関し、好ましい態様においては、排便機能障害が便秘である。更に好ましい態様においては、排便機能障害がモルヒネ

等の鎮痛剤惹起性の便秘、機能性便秘（過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘又は慢性便秘等）、又は老人性便秘である。

以下に本発明を更に具体的に説明する。

本発明の有効成分である式（１）で表される化合物において、 $R_1$ 、 $R_2$ はそれぞれ独立して $C_1-C_6$ アルキル基を表す。ここで、 $C_1-C_6$ アルキル基とは、炭素数１から６の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。このうち、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等の炭素数１から３の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。 $R_1$ の特に好ましい例としてはイソプロピル基が挙げられ、 $R_2$ の特に好ましい例としてはメチル基が挙げられる。

式（１）で表される化合物は塩を形成していてもよい。可能な塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられ、好ましくはフマル酸塩である。また、式（１）で表される化合物はさらに水和物を形成していてもよい。

好ましい式（１）の化合物は、 $R_1$ がイソプロピル基、 $R_2$ がメチル基である化合物、即ち、8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-O-methyl-N-(1-methylethyl)-11-oxoerythromycinである。より好ましくは、そのフマル酸塩の化合物、即ち、erythromycin, 8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-O-methyl N-(1-methylethyl)-11-oxo-, (2E)-2-butenedioate (2:1) [開発コード名 GM-611 (中外製薬株式会社)、以下単に「GM-611」と称する]である。

本発明で用いられる式（１）で表される化合物は公知であり、例えば、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg & Med Chem Lett) 4巻、11号、1347ページ、1994年、特開平6-56843号公報 (WO 93/24509号公報)、特開平9-100291号公報 (W



〇 9 7 / 〇 6 1 7 7 号公報)、W O 〇 2 / 1 8 4 〇 3 号公報、W O 〇 2 / 3 〇 9 4 3 号公報等に記載の方法によって合成することができる。

本発明の対象疾患は排便機能障害である。排便機能障害とは、その原因を問わず、排便回数の減少や排便量の減少等が見られる状態を指し、具体的には便秘である。ここで便秘としては、モルヒネ等の鎮痛剤惹起性の便秘、機能性便秘（過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘等）、老人性便秘等が挙げられる。

本発明でいう「治療及び／又は予防剤」とは、治療、予防、又は治療及び予防のために用いられる薬剤を指し、具体的には前記対象疾患の治療、予防、病態の進展抑制（悪化防止や現状維持）等のために用いられる薬剤をいう。

本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤は、自然な排便を促進するものであることが好ましい。ここで、「自然な排便」とは、便の性状が悪化しない、糞中水分含有率の上昇を伴わない、又は便が下痢状に変化しないような排便をいう。

本発明の医薬組成物は、有効成分である式（１）で表される化合物に、投与経路に応じて、生理的に許容される固体または液体の製剤担体を配合し、各種の剤形に調製することができる。投与経路には、経口投与、静脈注射などの非経口投与、徐放性製剤による徐放性投与、および局所投与カテーテルなどによる局所投与がある。製剤担体には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、安定化剤、油脂および溶剤がある。剤形には、錠剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、水剤、シロップ剤、懸濁剤、乳濁剤および注射剤がある。

本発明の式（１）で表される化合物の投与量は、患者の年齢、疾患の種類、症状の重篤度、投与経路などによって適宜選択されるが、一日あたり成人で、例えば 1 ～ 1 0 0 0 m g 、好ましくは 5 ～ 4 0 0 m g である。具体的には、特に好ましい化合物である G M - 6 1 1 を投与するにあたっては、1 0 m g ～ 4 0 m g が好ましい。この量は、1 回に纏めて投与してもよく、数回に分けて投与してもよい。

本発明の排便機能障害の治療剤および予防剤を投与することにより、いくつかの特徴的な作用が投与対象において観察される。例えば、GM-611などの式(1)で表される化合物の治療有効量または予防有効量の投与後、上部消化管の活性化に加えて結腸運動の活性化が投与対象において観察され、結腸におけるGMC (giant migrating contraction) の起点が自然排便時と比してより口側となり、場合によっては回腸を起点とするGMCの発生が観察される。さらに本発明の治療剤および予防剤の投与後の排便においては、GMC回数および1回の排便量が増加し、排便間隔が長くなる傾向が観察される。このような作用もまた、QOLの改善等の臨床効果、特に投与対象に負担を与えることなく排便機能を改善する本発明の効果に寄与するものと考えられている。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を正常ウサギに投与した際の、糞量を測定した結果の一例である。

図2は、本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を正常ウサギに投与した際の、糞中水分含有率を測定した結果の一例である。

図3は、下剤であるセンノシド（陽性対照）を正常ウサギに投与した際の、糞量を測定した結果の一例である。

図4は、下剤であるセンノシド（陽性対照）を正常ウサギに投与した際の、糞中水分含有率を測定した結果の一例である。

図5は、本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤をモルヒネにより排便機能障害を誘発したウサギに投与した際の、排便量を測定した結果の一例である。

図6は、本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤をイヌに投与した際の、初回排便までの時間を測定した結果の一例である。

図7は、本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を健常人に投与した際の、1日毎の排便回数の変化を測定した結果の一例である。

#### 実施例

以下に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の実施例においては、式（１）で表される化合物として、WO 02/18  
403号公報及びWO 02/30943号公報に記載の方法に従って中外製薬株  
式会社にて合成したGM-611（erythromycin, 8,9-didehydro-N-demethyl-  
9-deoxy-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-O-methyl N-(1-methylethyl)-11-oxo-,  
(2E)-2-butenedioate (2:1))を用いた。

#### 10 実施例1：GM-611の正常ウサギに対する排便促進作用

GM-611と下剤との作用の違いを検討するために、下剤としてセンノシド  
（センノサイド液（商品名）、大正薬品工業（株））を用いて排便促進作用を比  
較検討した。具体的には、正常ウサギにGM-611およびセンノシドを経口投  
与し、そのときの糞量および糞中水分含量を測定した。正常ウサギ（Kb1：JW）  
15 に各群13-15例で vehicle（3 w/v%アラビアゴム懸濁液）もしくはGM-611  
1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、または、vehicle（精製水）もし  
くはセンノシド 12 mg/kg、24 mg/kg、48 mg/kg を経口投与し、投与後4時間  
毎の糞量を8時間後まで測定した。また、採取した糞をドライオーブンで乾燥後  
（120° C、24時間以上）秤量し乾燥重量を測定し、糞中水分含有率（%、  
20  $\frac{(\text{糞湿重量}[\text{g}] - \text{糞乾燥重量}[\text{g}])}{\text{糞湿重量}[\text{g}]} \times 100$ ）を算出した。

##### 〔結果〕

GM-611は、投与後0-4時間の糞量を用量依存的に増加させたが（図1；  
\* $P < 0.05$  vs vehicle group by Shirley-Williams' test、 $n=13$ ）、糞中水分含  
量に影響を与えなかった（図2； $n=10-13$ ）。一方、センノシドも糞量を用量依  
25 存的に増加させたがその作用は遅延する傾向（投与後4-8時間で顕著に認められ  
た）を示し（図3；\* $P < 0.05$  vs vehicle group by Shirley-Williams' test、  
 $n=13-15$ ）、このときの糞中水分含量は用量依存的に増加した（図4；\* $P < 0.05$   
vs vehicle group by Dunnett' s test、 $n=8-15$ ）。これらの結果から、センノ  
シドは糞中水分含有率の上昇を伴った排便、すなわち、糞を下痢状にして排便を

促進させるのに対し、GM-611は糞中水分含有率の上昇を伴わない自然な排便を促進することが示された。

#### 実施例 2 : GM-611 のモルヒネによる排便機能障害に対する改善作用

- 5 排便機能障害に対する作用は、モルヒネにより排便機能障害を引き起こしたモデル動物を用いて検討することができる。GM-611の排便機能障害に対する作用を評価するため、モルヒネ（アンペック注（商品名）、大日本製薬（株））皮下投与により排便機能障害を誘発したウサギを用いて、その排便量に対する作用を検討した。ウサギ（Kbl : JW）に vehicle（生理食塩水）もしくはモルヒネ 10 mg/kg を皮下投与し 30 分間給餌（摂餌刺激）した後、vehicle（3 w/v%アラビアゴム懸濁液）もしくはGM-611を 1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg の用量で経口投与した。投与後 2.5 時間までの糞量を測定し（各群 11 例）、モルヒネによる排便機能障害に対する改善効果を検討した。

〔結果〕

- 15 結果を図 5 に示す（# $P < 0.05$  by Student's t-test、\* $P < 0.05$  vs モルヒネ（1 mg/kg）処置群 by Williams' test）。モルヒネ投与によって摂餌刺激に伴う排便が有意に抑制されることから、本モデルで排便機能障害が引き起こされていることが示された。GM-611はモルヒネによる排便機能障害を用量依存的に改善し、最高用量（20 mg/kg）での排便量は排便機能障害のないモルヒネ無投与群  
20 と同等であった。以上の結果から、GM-611は、排便機能障害に対して改善作用を有することが示された。

#### 実施例 3 : GM-611 の正常イヌに対する排便促進作用

- 25 ウサギでの検討に加えて、正常イヌに対するGM-611の排便促進作用についても検討した。胃内投与用のカテーテルを手術により留置したビーグル犬 5 頭（中外製薬株式会社、8.3-9.9 kg、雄 2 頭、雌 3 頭）に、午前 9 時に固形飼料（CD-5（日本クレア（株））、約 250 g）を給餌し、給餌直後の排便を観察した。1 時間以内に排便がみられた個体に対して、給餌 1 時間後に vehicle（3 w/v%ア

ラビアゴム懸濁液) もしくはGM-611 0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg をカテーテルより胃内投与し、投与後から初回排便までの時間を測定した。

〔結果〕

結果を図6に示す(\* $P < 0.05$  vs vehicle group by Dunnett's test、 $n=5$ )。

- 5 GM-611は、用量依存的に投与後の初回排便までの時間を短縮させた。また、その時の糞は下痢状のものではなかった。これらの結果から、GM-611はイヌにおいても排便促進作用を有することが示された。

実施例4：GM-611の健常人に対する排便促進作用

- 10 GM-611の第I相反復経口投与試験にて、GM-611が排便促進作用について検討した。健常人男性に対し、各群6例でPlacebo もしくはGM-611 5 mg, 10 mg, 20 mg, 1日3回、毎食30分前に150 mLの水とともに10日間経口投与(ただし、投与1日目および10日目は朝食前の1回投与)し、投与期間中の排便状況を調査した。排便促進効果は1日あたりの排便回数、1回以上の排便があった日数(有排便日数)および便の性状(水様下痢、泥状下痢、泥状軟便、有形軟便、普通便、硬い便、非常に硬い便)により検討した。なお、本試験は被験者を各投与群に無作為に割り付け、二重盲検法にて実施した。
- 15

〔結果〕

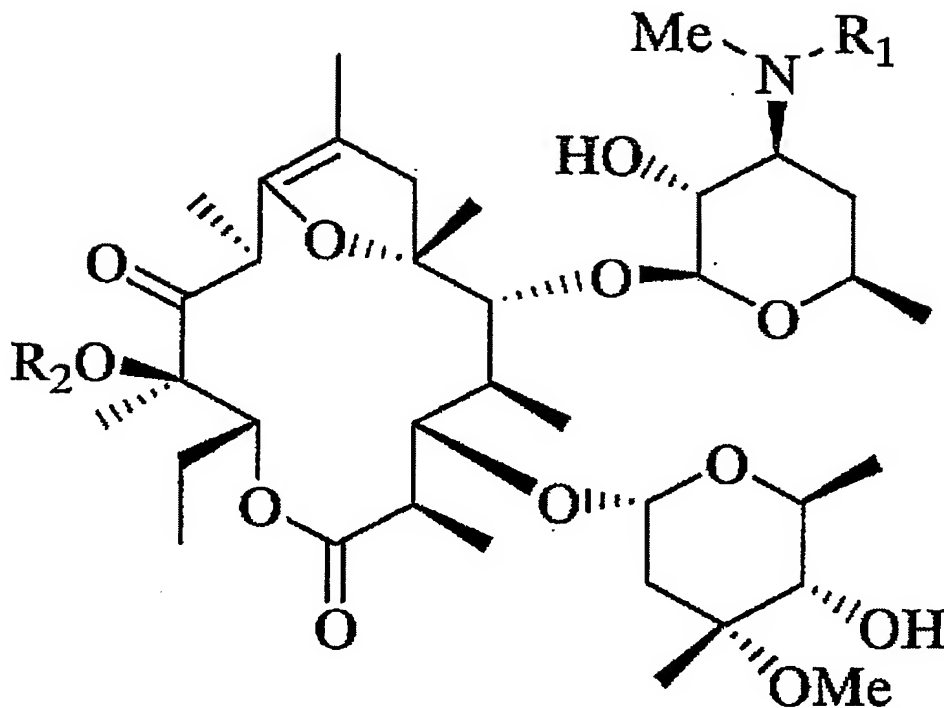
- 20 結果を図7に示す。GM-611投与群(5, 10, 20 mg群)とPlacebo投与群の有排便日数において、Placebo投与群の有排便日数が平均6.0日なのに対し、GM-611投与群全体では8.2日と有意な増加が認められた( $p=0.012$ )。また、1日あたりの平均排便回数では、Placebo投与群の0.7回に対し、GM-611投与群では1.0回と、GM-611投与群にて増加傾向を認めた。また、便の性状ではPlacebo投与群とGM-611投与群にて変化は認められなかった。
- 25 以上の結果から、GM-611は便を下痢状に変化させることなく、健常人(男性)の排便を促進することが示唆された。

産業上の利用の可能性

- 前記の実施例に示されたとおり、式（１）で表されるエリスロマイシン誘導体が排便機能障害の改善作用を有し、それをヒトにおいて臨床的に発揮するということが、本発明者らにより初めて見いだされた。また、この排便機能障害の改善作用は、下剤とは異なって、自然な排便の促進であることも示された。更に、本
- 5 発明の式（１）で表される化合物は、その抗菌作用がエリスロマイシンよりも弱く、長期の臨床使用にも向いている。これらに示されたとおり、本発明により、排便機能障害に対して安全で、優れた治療及び／又は予防効果を示す薬剤が提供される。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (1) :



(式中、 $R_1$ は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R_2$ は $C_1-C_6$ アルキル基を示す。)

で表される化合物又はその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

2.  $R_1$ がイソプロピル基である、請求項1記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

3.  $R_2$ がメチル基である、請求項1又は2に記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

4. 排便機能障害が便秘である請求項1記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

5. 排便機能障害がモルヒネ等の鎮痛剤惹起性の便秘である請求項 4 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

6. 排便機能障害が機能性便秘である請求項 4 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

5 7. 排便機能障害が過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘又は慢性便秘である、請求項 6 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

8. 排便機能障害が老人性便秘である請求項 4 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

9. 自然な排便を促進するものである請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

10 10. 排便機能障害患者の排便機能障害を治療及び／又は予防する方法であって、該患者に請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を、該患者の排便機能障害を治療及び／又は予防するのに十分量を投与することを含む方法。

15



図 1

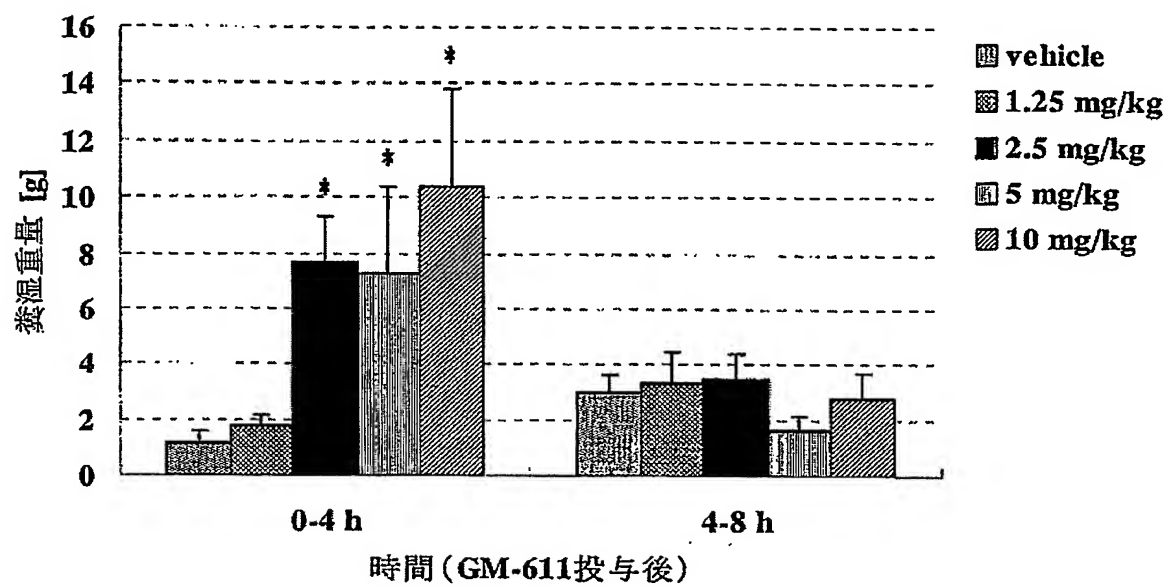


図 2

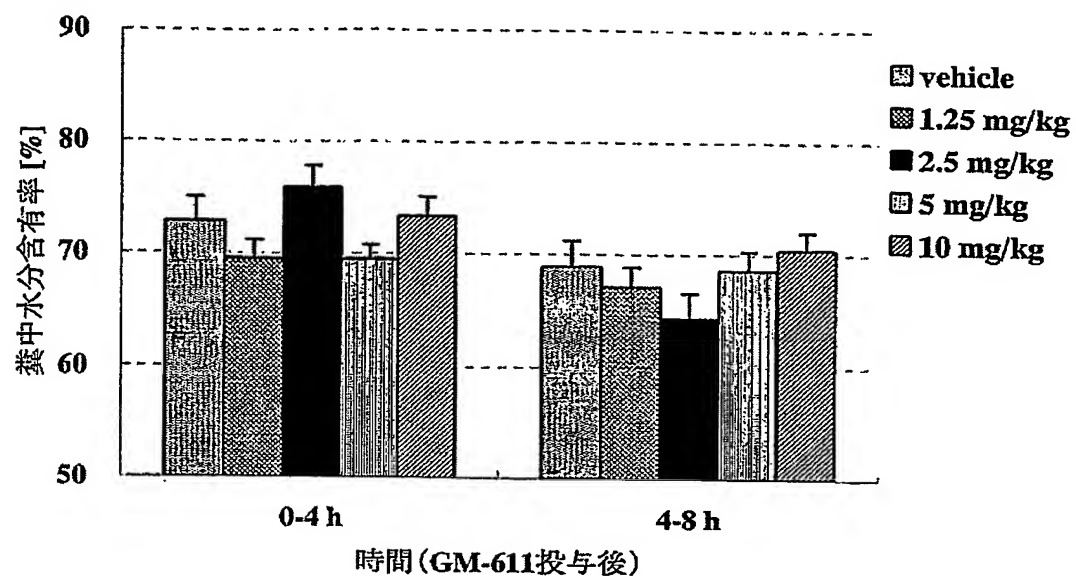


図 3

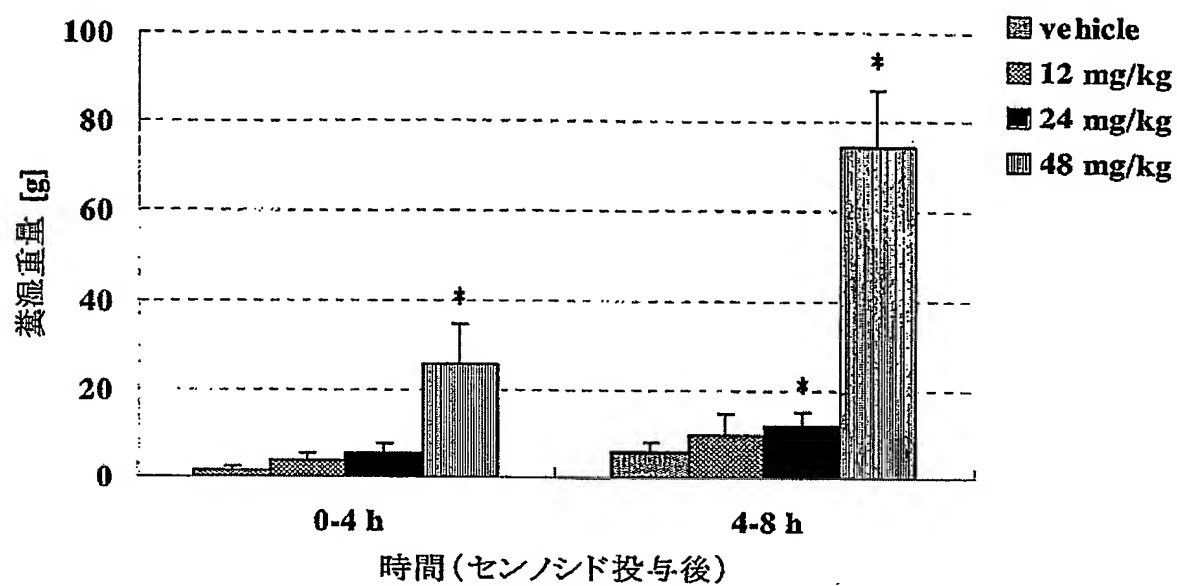


図 4

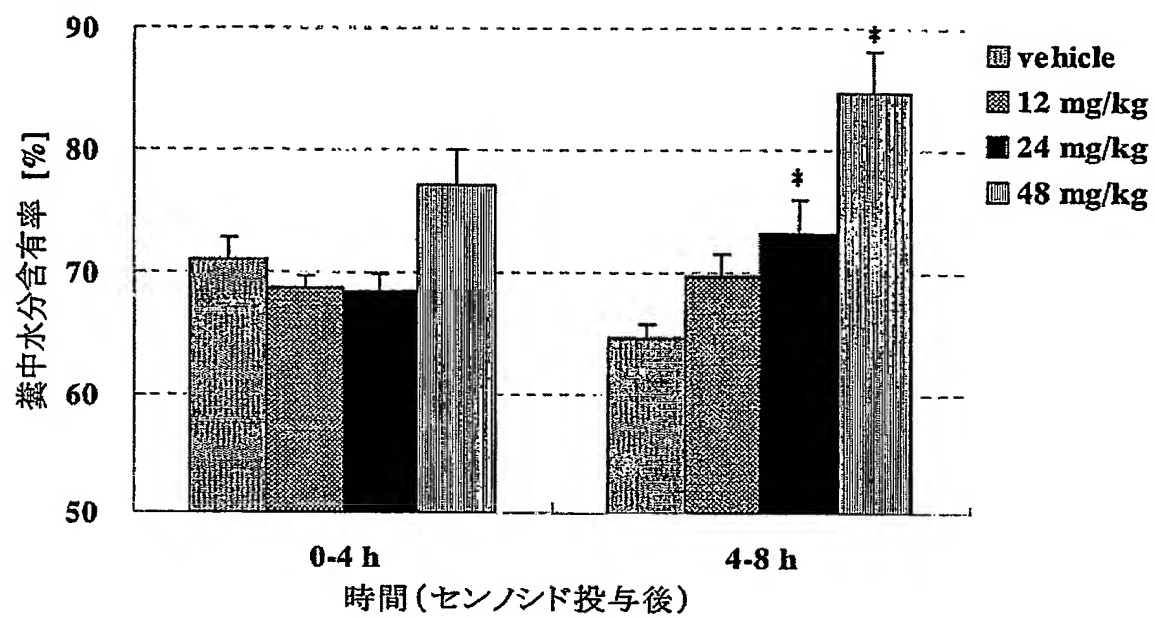


図 5

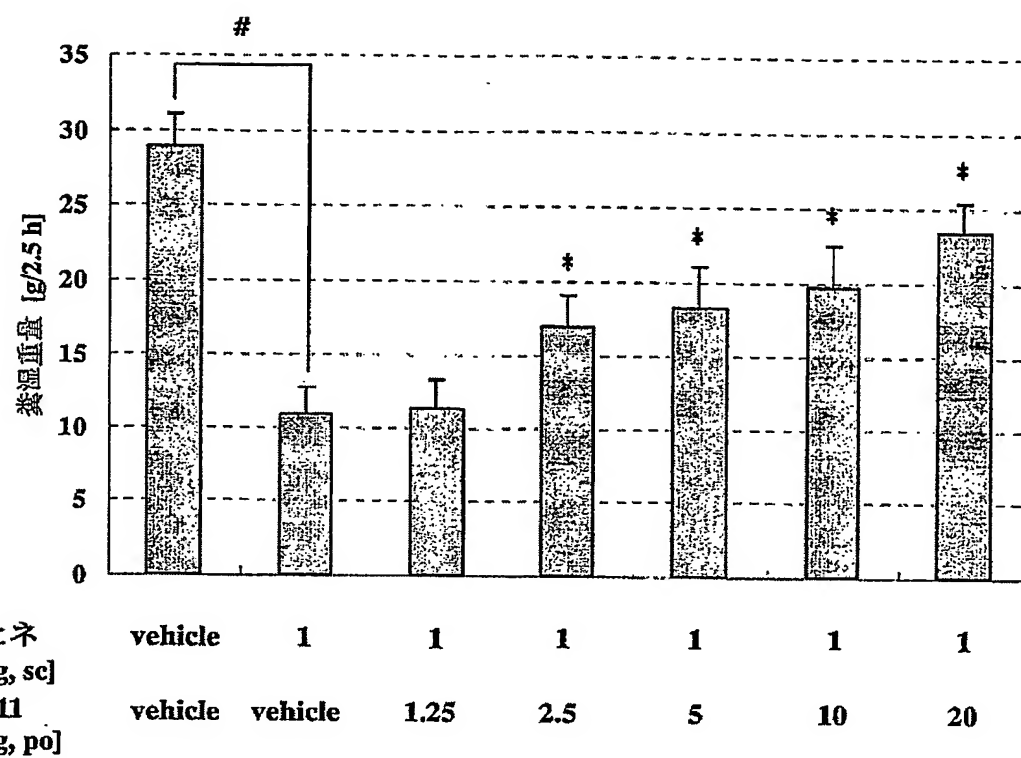


図 6

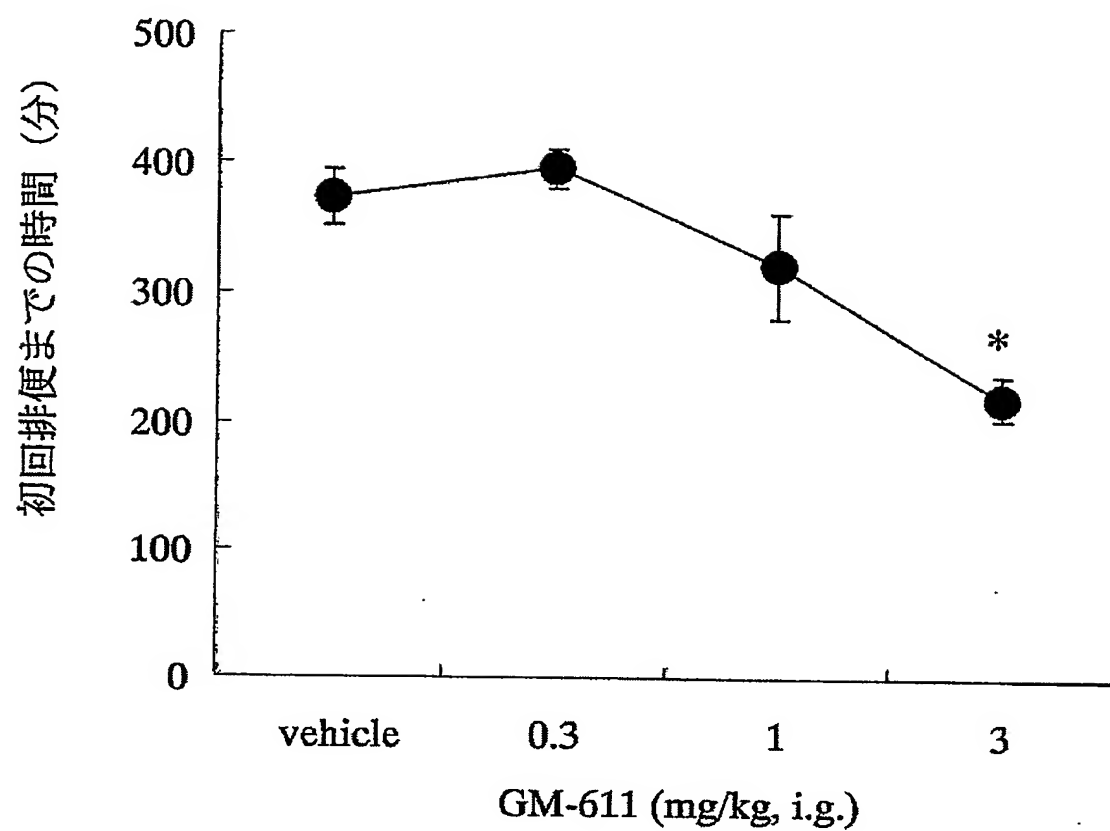
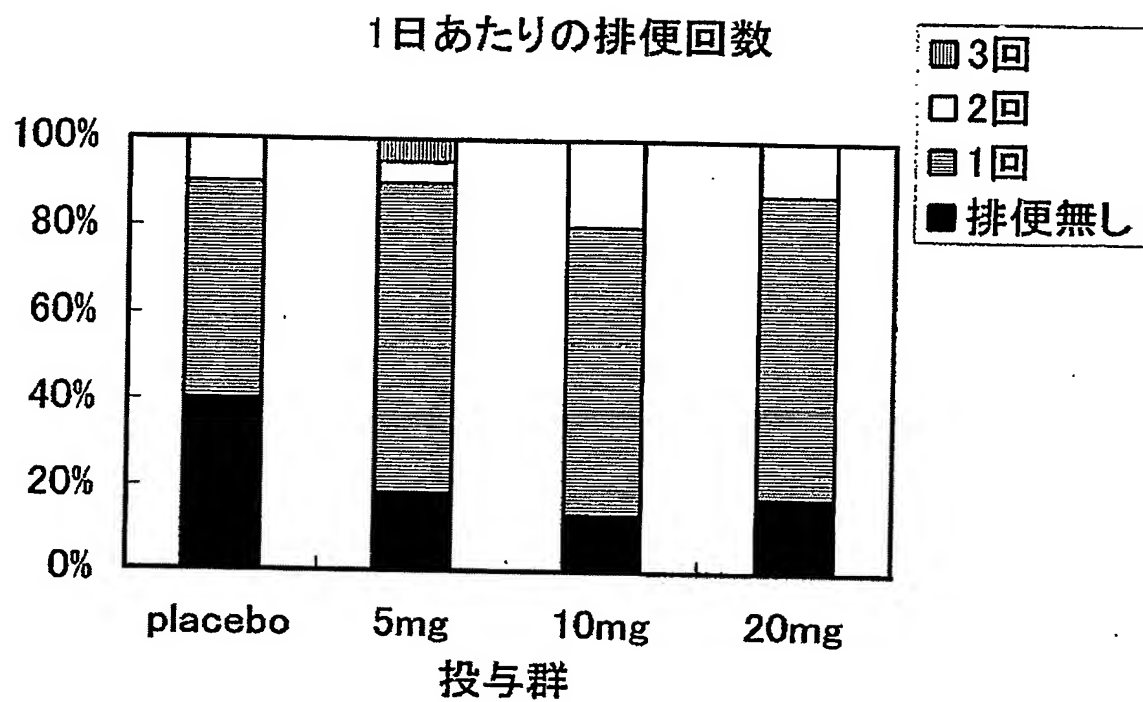


図 7



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13627

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/7048, A61P1/00, 1/10, C07H17/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/7048, A61P1/00, 1/10, C07H17/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/09530 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), Full text & JP 2000-119295 A	1-9
X	WO 97/31930 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 September, 1997 (04.09.97), Full text & EP 884322 A1 & JP 10-67795 A & US 6077943 A	1-9
X	WO 01/60833 A2 (KOSAN BIOSCIENCES, INC.), 23 August, 2001 (23.08.01), Full text & EP 1255763 A2 & JP 2003-523347 A & US 2002/0025936 A1	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 2003 (25.11.03)

Date of mailing of the international search report  
09 December, 2003 (09.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13627

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 93/13780 A1 (ABBOTT LABORATORIES),  22 July, 1993 (22.07.93),  Full text  &amp; EP 623021 A1                      &amp; JP 6-511257 A  &amp; US 5578579 A                      &amp; US 5654411 A  &amp; US 5834438 A</p>	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13627

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/7048, A61P1/00, 1/10, C07H17/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/7048, A61P1/00, 1/10, C07H17/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/09530 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000.02.24、全文 & JP 2000-119295 A	1-9
X	WO 97/31930 A1 (武田薬品工業株式会社) 1997.09.04、全文 & EP 884322 A1 & JP 10-67795 A	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.11.03

国際調査報告の発送日

09.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& US 6077943 A	
X	WO 01/60833 A2 (KOSAN BIOSCIENCES, INC.) 2001. 08.23、全文 & EP 1255763 A2 & JP 2003-523347 A & US 2002/0025936 A1	1-9
X	WO 93/13780 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 1993.07. 22、全文 & EP 623021 A1 & JP 6-511257 A & US 5578579 A & US 5654411 A & US 5834438 A	1-9



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**